

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)13-1203-03

肾移植术后肺部感染 84 例患者预后的多因素 Cox 模型分析

李大庆, 田晓辉, 田普训, 薛武军, 丁小明 (西安交通大学第一医院肾病中心, 陕西 西安 710061)

Multivariate prognostic evaluation of pulmonary infection in 84 kidney transplantation patients using Cox proportion hazard model

LI Da-Qing, TIAN Xiao-Hui, TIAN Pu-Xun, XUE Wu-Jun, DING Xiao-Ming

Center of Nephrosis, First Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

【Abstract】 AIM: To evaluate the prognostic factors for pulmonary infection in kidney transplantation patients. METHODS: Eighty-four cases with pulmonary infection in kidney transplantation were studied and 15 factors such as panel reactive antibody (PRA), immunosuppression regimens and antimicrobial treatments were evaluated by Cox's proportional hazard index analysis to locate the significant factors related to prognosis. RESULTS: Acute respiratory disease syndrome (ARDS), preventive anti-CMV treatment, OKT3 and antimicrobial treatments were the four main factors. No significant difference was found in prognosis between various oral immunosuppression regimens. CONCLUSION: The prognosis of pulmonary infection in kidney transplantation patients can be accurately analyzed by Cox's proportional hazard model. ARDS, preventive anti-CMV treatment, OKT3 and antimicrobial treatments are the main factors related to the prognosis of pulmonary infection.

【Keywords】 kidney transplantation; pulmonary infection; prognosis; Cox's proportional hazard model

【摘要】目的:对影响肾移植术后肺部感染患者预后的相关因素进行评价。方法:回顾 84 例肾移植术后肺部感染患者的临床资料,统计 PRA、免疫抑制方案、抗感染治疗方案等 15 项相关因素,应用 Cox 比例风险模型检验各因素与肺部感染患者生存时间的关系。结果:合并呼吸窘迫综合征(ARDS)、术后预防性应用更昔洛韦、应用 OKT3 及抗感染治疗方案是影响肾移植术后肺部感染患者预后的 4 个主要因素。各种口服免疫抑制剂方案对预后的影响无显著性差异。结论:应用

Cox 模型能够准确分析肾移植术后肺部感染患者的预后因素。ARDS、术后预防性应用更昔洛韦、应用 OKT3 及抗感染治疗方案是影响肾移植术后肺部感染患者预后的 4 个主要因素。

【关键词】肾移植 肺部感染 预后 Cox 模型

【中图分类号】R619 **【文献标识码】**A

0 引言

肺部感染是肾移植术后最主要的感染并发症,也是肾移植患者死亡的主要原因。由于术后长期免疫抑制剂的应用,肾移植术后肺部感染患者的预后与一般患者不同。我们应用 Cox 比例风险回归模型对我院 84 例肾移植术后肺部感染患者的预后进行多因素分析,为此类患者的合理治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 我院 2001-07/2004-10 行尸体肾移植 319 例,84 例发生肺部感染(26.3%)。其中男性 58 例,女性 26 例,年龄 7~68(平均 37.5)岁。首次移植 79 例,二次移植 3 例,三次移植 2 例。原发疾病:慢性肾小球肾炎 82 例,糖尿病肾病 2 例。供肾热缺血时间 5~12 min,冷缺血时间 1.5~18.0 h。组织配型:ABO 血型相同 75 例,不同 9 例。HLA 配型 6 个抗原错配 1 例,5 个抗原错配 9 例,4 个抗原错配 45 例,3 个抗原错配 28 例,2 个抗原错配 1 例。淋巴细胞毒交叉配型均为阴性。群体反应性抗体(PRA)阴性者 70 例,<10%者 5 例,10%~50%者 5 例,>50%者 4 例。

1.2 方法 84 例预防性应用更昔洛韦(GCV)和青霉素,手术当日至术后 5~7 d 应用青霉素 480~640 u,移植后第 3 周开始静脉点滴更昔洛韦 250 mg/d,共 14 d。确诊肺部感染后,根据临床表现、病原体检测及药敏结果,选用抗细菌、病毒、真菌、支/衣原体、结核药物一种或多种联用,同时调整免疫抑制剂用量,并统计免疫抑制剂方案、排斥反应、药物的毒副作用和肺部感染情况。

将 15 项可能影响肺部感染预后的独立相关因素进行数量化(年龄(岁)、性别(女 0,男 1)、感染发生时间(<3 mo 1,4~6 mo 2,>6 mo 3)、感染类型(单

收稿日期 2005-03-18; 修回日期 2005-04-29

通讯作者:田普训。Tel.(029)85324033 Email.jacktian@126.com

作者简介:李大庆(1958-),男(汉族),广东省汕头市人。主治医师。

Tel.(029)85323255 Email.lidq@126.com

—0, 混合 1), 是否合并呼吸窘迫综合征(ARDS) (否 0, 是 1), PRA(阴性 1, <10% 2, 10~50% 3, >50% 4), 术后肾功能恢复(顺利 1, 肾功延迟恢复 2), 排斥反应(无 0, 有 1), 免疫抑制方案(CsA + MMF + Pred 1, FK506 + MMF + Pred 2), MMF 起始量(≤ 1.5 g/d 0, > 1.5 g/d 1), 是否应用 OKT3(未用 0, 用 1), 痰培养(未检出 0, 检出 1), 预防应用 GCV(未用 0, 用 1), 抗感染时间(d)和治疗方案(<3 联用药 0, ≥ 3 联用药 1)。

统计学处理 数据输入统计软件 SPSS 11.5, 先进行 Cox 单因素分析, 将有显著意义的指标($P < 0.05$)引入 Cox 模型作多因素逐步回归分析, 建立 Cox 模型, 求得各变量回归系数、标准误、 P 值。

2 结果

2.1 免疫抑制剂应用方案 使用 CsA, MMF, Pred 三联疗法 68 例; 使用 FK506, MMF, Pred 三联疗法 16 例。CsA 起步量 4.5~6.0 mg/(kg·d), 维持量 2.5~3.0 mg/(kg·d); FK506 起步量 0.10~0.12 mg/(kg·d), 维持量 0.02~0.05 mg/(kg·d); MMF 用量 1.5~2.0 g/d; Pred 起始量 40 mg/d, 维持量 10~20 mg/d。CsA, FK506 均根据血药浓度和临床逐渐减量。使用抗 CD3 mAb(OKT3)者 11 例, 用法 5 mg/d, 共 10~14 d。

2.2 排斥反应及毒副作用发生情况 超急排斥反应 4 例, 加速排斥反应 7 例, 急性排斥反应 17 例, 肾中毒 7 例, 肝中毒 7 例。

2.3 肺部感染发生情况 84 例感染发生时间: 肾移植术后 3 mo 以内者 60 例(71.4%), 4~6 mo 者 11 例(13.1%), 超过 6 mo 者 13 例(15.5%)。感染的临床表现: ①发热。其特点为一般均超过 38.5℃, 发热之前常常伴有畏寒, 大多在下午及夜间发热显著, 清晨体温降至正常。②咳嗽、咯痰。特点为刺激性咳嗽, 多数患者无痰或少痰, 部分病原体感染痰液具有特征性, 如金葡菌感染痰液呈黄亮色脓痰, 绿脓杆菌呈翠绿色, 克雷伯杆菌呈稠厚的砖红色。③胸闷、气短, 呼吸频率加快。特点为出现早, 进展快。④肺部体征。干、湿罗音多不明显, X 线可见双肺弥漫性间质性病变或散在斑片阴影或毛玻璃、雪花样改变。早期即可有低氧血症。

2.4 病原体检出情况 细菌 65 例次, 其中 D 群链球菌 17 例次, 金黄色葡萄球菌 15 例次, 化脓性链球菌 3 例次, 铜绿假单胞菌 12 例次, 大肠埃希菌 7 例次, 洛菲不动杆菌 3 例次, 溶血性链球菌 3 例次, 肺炎双球菌 2 例次, 副流感嗜血杆菌 3 例次。真菌 27 例

次, 其中白色念珠菌 19 例次, 毛霉菌 4 例次, 未分类 4 例次; 巨细胞病毒(CMV) 29 例次; 支/衣原体 10 例次; 结核杆菌 7 例次。

2.5 肺部感染的类型及转归 细菌感染 28 例, 治愈 26 例, 死亡 2 例; 真菌感染 7 例, 治愈 7 例; CMV 感染 7 例, 治愈 7 例; 肺结核 7 例, 治愈 4 例, 好转 2 例, 死亡 1 例; 混合型感染 35 例, 治愈 18 例, 好转 5 例, 死亡 12 例; 合并成人呼吸窘迫综合征(ARDS) 24 例, 均为混合感染, 治愈 7 例, 好转 5 例, 死亡 12 例。

2.6 统计分析

2.6.1 单因素分析 15 项变量经数量化进入 Cox 模型后, 先作单因素分析考察各单一指标对生存时间的影响, 结果感染发生时间、合并 ARDS、排斥反应、OKT3、预防应用 GCV、抗感染治疗方案等 6 个因素对生存时间的影响有统计学意义($P < 0.05$), 纳入 Cox 模型进行多因素分析。年龄、性别、感染类型、PRA、术后肾功能恢复、免疫抑制方案、MMF 起始量、痰培养、抗感染时间等因素无统计学意义, 予以剔除。

2.6.2 COX 回归模型多因素分析 用逐步回归的方法在 Cox 模型中逐项筛选上述 6 个对生存时间有影响的因素, 最终将合并 ARDS、应用 OKT3、预防性应用 GCV 和抗感染治疗方案纳入 Cox 比例风险模型中(Tab 1)。

表 1 Cox 回归多因素分析结果

Tab 1 Result of the multivariate prognostic evaluation of pulmonary infection in kidney transplantation patients using Cox proportion hazard model

Variables	Partial regression coefficient	Standard error	Relative risk	P value
ARDS	4.145	1.037	63.117	0.000
OKT3	2.723	0.615	15.226	0.022
Prophylactic therapy with GCV	-0.762	0.843	0.467	0.037
Antimicrobial protocol	-1.924	0.737	0.146	0.013

以上 Cox 回归分析提示: 合并 ARDS 和应用 OKT3 是影响肺部感染预后的危险因素, 预防应用 GCV 和 ≥ 3 联抗感染治疗是保护因素。

3 讨论

以往对肾移植术后肺部感染预后的研究多采用单因素分析方法。然而肾移植患者的感染不同于普通患者, 需要考虑的因素更多、更复杂^[1], 并且各种因素间往往相互影响。用 Cox 模型分析影响肺部感

染患者的预后因素,能有效控制混杂因素,为正确及时指导治疗提供参考^[2]。

本研究对 15 个可能影响肾移植术后肺部感染患者的预后因素进行单因素及多因素分析,结果提示合并 ARDS、应用 OKT3、预防应用更昔洛韦和 ≥ 3 联抗感染治疗等为影响肺部感染患者预后的 4 个主要因素。合并 ARDS 提示严重的肺部感染已进入急性呼吸衰竭阶段,预后极差。目前多数学者认为肾移植后的 ARDS 是由于混合感染引起的,其死亡率高达 50% 以上^[3]。本研究共 24 例 ARDS 患者,其中 12 例为混合感染,死亡率 50%,与上述观点吻合。

抗 CD3 mAb(OKT3)自 1981 年首次用于临床以来,其显著的免疫抑制疗效已得到公认。OKT3 注入体内后,可选择性地与 CD3⁺T 细胞迅速结合,从而阻断 TCR/CD3 复合物参与抗原识别及信号传递过程,故能迅速有效地抑制初发的排斥反应及逆转耐激素的难治排斥反应。但强力的免疫抑制带来的副作用必然使感染发生率增加。国内一组报道,62 例应用抗 CD3,CD4 mAb 的肾移植患者中 16 例(25.8%)并发肺部感染^[4]。本次研究 Cox 比例风险模型中,OKT3 相对危险度为 15.226,说明曾使用 OKT3 的肺部感染患者死亡的风险是未用者的 15.226 倍。因此,对于应用 OKT3 的肾移植患者,尤其是 CMV(+)者,应密切注意肺部感染的发生。

关于 GCV 是否对移植后 CMV 感染具有预防作用,目前还存在争论。有学者认为,肾移植高危受者(供者 CMV⁺/受者 CMV⁻)术后预防性应用 GCV,并不能减少 CMV 病的发病率,原因是 GCV 抑制病毒复制,对潜伏或不活动的 CMV 无抑制作用。国外一项对供体 CMV 血清学反应阳性、受体阴性的肾移植患者的研究表明,使用 GCV 可减少病毒血症的发病率,同时也延缓了 CMV 的发病时间^[5]。国内一项 100 例的临床对照研究表明,应用 GCV 对降低 CMV 感染率与对照组相比无显著性差异,但能够显著降低 CMV 病的发病率^[6]。国外目前亦建议对高危及低危受者应用 GCV 进行预防性治疗^[7]。本研究中 Cox 模型显示术后预防性应用 GCV 可降低整体肺部感染的死亡率,一方面可能直接降低了 CMV 肺炎的发病率,另一方面,因为术后早期 CMV 感染与急性排斥反应密切相关^[8],GCV 间接降低了急排发生率,减少了激素或 OKT3 冲击的使用率,从而降低了其他病原体感染的几率。

肾移植术后肺部感染患者的治疗过程中,病原体的诊断是关键,但在感染初期往往难以做到,成为临

床准确选择抗生素的障碍^[9]。目前多数肾移植医师主张对于此类患者给予抗细菌、真菌、病毒、支/衣原体“四联”治疗^[9]。本研究中 Cox 模型显示, ≥ 3 联抗感染治疗患者死亡的风险是 <3 联治疗者的 0.156 倍。我们认为,肾移植术后并发的肺部感染进展十分迅速,往往在取得确切病原体证据之前病情已经非常严重,此时经验治疗就显得非常重要,尤其对于并发 ARDS 者,治疗已属于挽救生命,此时不应对各种抗生素的联用顾虑太多,包括减少甚至停用免疫抑制剂,乃至切除移植肾,对降低病死率都有重要作用。

【参考文献】

- [1] Cainelli F, Vento S. Infections and solid organ transplant rejection: A cause-and-effect relationship? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2002; 2(9): 539-549.
- [2] 蒋知俭. 医学统计学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1997: 361-362.
- [3] 潘晓鸣, 薛武军, 田普训, 等. 肾移植术后肺部感染致急性呼吸窘迫综合征的诊治体会 [J]. *中华器官移植杂志*, 2003 24(3): 189.
Pan XM, Xue WJ, Tian PX, et al. The diagnosis and treatment of ARDS in lung infection after renal transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant*, 2003; 24(3): 189.
- [4] 郑军华, 闵志廉, 朱友华, 等. 鼠抗人 CD3、CD4 单克隆抗体治疗肾移植后急性排斥反应的疗效观察 [J]. *中华器官移植杂志*, 2000 21(1): 22-24.
Zheng JH, Min ZL, Zhu YH, et al. Application of Mc Ab T3 and Mc Ab T4 in patients with renal transplantation [J]. *Chin J Organ Transplant*, 2000; 21(1): 22-24.
- [5] Jordan SC, Vo A, Bunnapradist S, et al. Treatment of active cytomegalovirus disease with oral ganciclovir in renal allograft recipients: Monitoring efficacy with quantitative cytomegalovirus polymerase chain reaction [J]. *Am J Transplant*, 2002; 2(7): 671-673.
- [6] 郑克立, 吴培根, 朱兰英, 等. 尸体肾移植术后活动性 HCMV 感染的预防性治疗 [J]. *中山医科大学学报*, 1999 20(4): 284-287.
Zheng KL, Wu PG, Zhu LY, et al. Prophylactic treatment of active HCMV infection after cadaveric renal transplantation [J]. *Acad J SUMS*, 1999 20(4): 284-287.
- [7] Sola R, Diaz JM, Guirado L, et al. Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2003; 35(5): 1753-1755.
- [8] Squifflet JP, Legendre C. The economic value of valganciclovir prophylaxis in transplantation [J]. *J Infect Dis*, 2002; 185: S116-S122.
- [9] 朱友华, 闵志廉, 姚亚成, 等. 肾移植患者重症肺部感染的诊断与救治 [J]. *中华器官移植杂志*, 2001 22(1): 14-16.
Zhu YH, Min ZL, Yao YC, et al. The diagnosis and medication of severe pulmonary infection in kidney transplantation patients [J]. *Chin J Organ Transplant*, 2001 22(1): 14-16.